



Farmaci News

Epatotossicità: sospensione della commercializzazione dei farmaci contenenti Nimesulide

Mercoledì 16 Maggio 2007 - L'AIFA è stata informata della immediata sospensione della commercializzazione dei farmaci contenenti Nimesulide da parte dell'Agenzia del Farmaco Irlandese.

La decisione è stata presa a seguito della segnalazione da parte della National Liver Transplant Unit dell'ospedale St.Vincent di 6 casi di insufficienza epatica grave che hanno richiesto il trapianto di fegato e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia Irlandese.

La stessa Agenzia ha anche richiesto una rivalutazione del profilo di sicurezza della Nimesulide al CHMP, il comitato di esperti per le specialità medicinali dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMEA).

La Nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), commercializzato per la prima volta in Italia nel 1985. Il suo profilo di sicurezza relativamente alla tossicità epatica era già stato oggetto di una rivalutazione da parte del CHMP nel 2003, che si era conclusa con un giudizio favorevole del profilo beneficio rischio.

In Italia, la Nimesulide è il principio attivo di diversi farmaci: Algimesil, Antalgo, Areuma, Dimesul, Domes, Efridol, Eudolene, Fansulide, Flolid, Isodol, Ledolid, Ledoren, Nerelid, Nide, Nimenol, Nims, Noxalide, Resulin, Solving, Sulidamor, Fansidol, Sulide, Idealid, Delfos, Domes, Noalgos, Algolider, Aulin, Fansidol, Mesulid, Nimesil, Remov, Migraless, Edemax, Mesulid Fast, Nimesulide. Inoltre la Nimesulide è il principio attivo di diversi farmaci generici. (Xagena 2007)

Fonte: 1) AIFA, 2007; 2) PFN, 2005

Epatotossicità da Nimesulide

L'incidenza di danno epatico, clinicamente significativo, dovuto ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è bassa. Tuttavia l'ampio impiego di questi antinfiammatori ha fatto sì che il fenomeno diventasse numericamente rilevante.

La Nimesulide è un FANS non nuovo , a tal punto che in molti Paesi il suo brevetto è scaduto e sono

attualmente commercializzati i farmaci generici .

Al grande pubblico , la Nimesulide è maggiormente nota con il nome commerciale di Aulin. Il successo del farmaco è da ascrivere alla sua maggiore selettività nei confronti della cicloossigenasi- 2 (Cox-2) a differenza degli altri FANS.

Questa azione selettiva si traduce in una minore gastrolesività ed in una più ridotta inibizione delle piastrine.

E' noto che la Nimesulide può dar origine ad epatotossicità, dalla lieve alterazione della funzionalità epatica fino al grave danno epatico.

Nella grande maggioranza dei casi gli effetti epatotossici scompaiono alla sospensione del farmaco. Sono segnalati anche casi di insufficienza epatica fatale.

Secondo i dati di letteratura i soggetti a maggior rischio di epatotossicità da Nimesulide sono : il sesso femminile (84% dei casi) , l'età (età media: 62 anni) , l' ittero come manifestazione primaria (90%) e l' assenza di eosinofilia periferica.

La Nimesulide inoltre sembra presentare una maggiore incidenza di epatotossicità rispetto agli altri FANS (Merlani G et al, Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 321-326).

Nei soggetti a rischio potrebbe essere utile effettuare il monitoraggio della funzionalità epatica. (Xagena 2002)

Antinfiammatori: la storia della Nimesulide

La sospensione dal commercio in Irlanda per tutti i prodotti a base di Nimesulide ripropone il tema sicurezza per questo antinfiammatorio.

Fu la Finlandia nel marzo 2002 a decidere la sospensione del farmaco a causa di un aumento delle segnalazioni di tossicità epatica.

La Nimesulide, una sulfonanilide, non rappresenta un farmaco essenziale, e non è disponibile in molti Paesi tra cui gli Stati Uniti, il Giappone, la Gran Bretagna, il Canada, la Germania.

La Nimesulide è stata sintetizzata dalla 3M negli Stati Uniti e venduta ad una società farmaceutica svizzera, Helsinn Healthcare SA, che a sua volta la diede in licenza, per l'Italia, alla Boehringer Mannheim, che lanciò la Nimesulide con il nome di Aulin nel 1985.

Nel 1998 Boehringer Mannheim fu acquistata dalla società farmaceutica svizzera Roche.

La Nimesulide è uno dei più prescritti farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in Italia.

La storia della Nimesulide si intreccia con quella di un altro antinfiammatorio, il Benoxaprofene. Nel 1982 il Benoxaprofene (Opren) venne ritirato a causa della grave tossicità epatica. Il ritiro dal commercio avvenne dopo la morte di 61 pazienti, prevalentemente anziani, che stavano assumendo il Benoxaprofene.

Il Committee on Safety of Medicines (CSM) inglese ricevette 3.500 segnalazioni di reazioni avverse, associate all'uso del Benoxaprofene.

La prima segnalazione di mortalità dovuta all'antinfiammatorio si ebbe ad aprile-maggio del 1982; otto donne anziane che avevano assunto il farmaco svilupparono ittero colestatico; sei di queste donne morirono.

Il caso Benoxaprofene portò ad un irrigidimento delle Autorità Sanitarie, con conseguente difficoltà per i farmaci antinfiammatori ad ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione..

Ciba Geigy, ad esempio, decise di ritardare di alcuni anni la registrazione dell'antinfiammatorio Voltaren (Diclofenac) negli Stati Uniti.

Con molta probabilità anche 3M decise di non investire tempo e risorse per lo sviluppo clinico della Nimesulide, viste l'iter registrativi negli Stati Uniti.

3M cedette i diritti di commercializzazione della Nimesulide ad una piccola società farmaceutica svizzera con sede a Lugano, la Helsinn Healthcare SA.

In modo sorprendente, Helsinn Healthcare SA riuscì ad ottenere celermente l'autorizzazione del Ministero della Sanità italiano alla commercializzazione della Nimesulide, con il marchio Aulin.

In Italia le segnalazioni di eventi avversi associate all'uso della Nimesulide sono scarse, nonostante l'abbondante impiego del farmaco.

Secondo Pharmabiz.com ciò sarebbe dovuto alla scarsa qualità dei Sistemi di Farmacovigilanza dei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia.

La documentazione clinica della Nimesulide si basa generalmente su studi di breve periodo (fino a 4 settimane), e su piccole casistiche.

L'EMA ha vietato l'uso della Nimesulide nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Alcuni casi di tossicità epatica indotta dalla Nimesulide hanno avuto esito fatale. Si ritiene che le reazioni idiosincratice immunologiche e metaboliche siano coinvolte nel meccanismo patogenetico della malattia epatica indotta dalla Nimesulide.

Pertanto, i pazienti che si sottopongono a trattamento prolungato con Nimesulide dovrebbero essere strettamente monitorati per la funzionalità epatica.

Nel 2003, l'EMA, allertata dalle Autorità Sanitarie finlandesi, sottopose la Nimesulide a riesame, giungendo alla conclusione che il rapporto rischio-beneficio del farmaco è favorevole.

E' molto probabile che l'EMA dovrà ora rivalutare la Nimesulide e non è improbabile che ponga ulteriori limitazioni. (Xagena2007)

Fonte:

1) British Medical Journal, 2003

2) Pharmabiz.com, 2004

3) EMA, 2003

Altre News

[Cautela nel raccomandare la vaccinazione anti-HPV](#)

Il vaccino quadrivalente anti-papillomavirus.

Gardasil, ha mostrato un'efficacia del 100% nei confronti dei sierotipi 6, 11, 16, 18 del papillomavirus umano (HPV) nelle donne che non erano state precedentemente esposte a questi sierotipi di virus HPV.

I sottotipi 16 e...[\(Leggi\)](#)

[L'FDA ed il caso Ketek](#)

Le segnalazioni di diversi casi di grave tossicità epatica indotta dall'antibiotico Ketek (Telitromicina) hanno indotto il Congresso Americano ad aprire un'inchiesta sul comportamento dell'FDA (Food and Drug Administration), che approvò il farmaco nel 2004.

Ketek è un...[\(Leggi\)](#)

[PegIntron, effetti indesiderati](#)

La sicurezza di PegIntron (Peginterferone alfa-2b) è stata valutata in due studi clinici: uno con PegIntron in monoterapia ed uno con PegIntron in associazione con Ribavirina.

In entrambi i casi i pazienti sono stati trattati per un anno. Sono di...[\(Leggi\)](#)

[Polmonite acquisita in comunità: l'impiego di Ketek associato a gravi eventi avversi](#)

Ketek (Telitromicina) trova indicazione nel trattamento della polmonite acquisita in comunità, da lieve a moderata gravità, dovuta a Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae o Mycoplasma pneumoniae, nei pazienti adulti.

Ketek è anche indicato nei ceppi di...[\(Leggi\)](#)

[Actos, controindicazioni, interazioni, effetti indesiderati](#)

Actos, il cui principio attivo è il Pioglitazone, trova indicazione nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: in monoterapia - in pazienti (in particolare pazienti sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dieta e dall'esercizio fisico per i quali il trattamento con...[\(Leggi\)](#)

[Fosavance, farmacodinamica e farmacocinetica](#)

Fosavance, che trova indicazione nel trattamento dell'osteoporosi, è un farmaco di associazione in compressa contenente i due principi attivi Alendronato e Colecalciferolo (Vitamina D3).

Alendronato Alendronato sodico è un bisfosfonato che agisce come un inibitore specifico del riassorbimento osseo mediato...[\(Leggi\)](#)

[PegIntron, indicazioni e posologia](#)

PegInterferone (PegIntron) è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colonie di E.coli alberganti un plasmide ibrido geneticamente modificato comprendente un gene per l'interferone alfa-2b derivato da leucociti umani. Indicazioni PegIntron è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti...[\(Leggi\)](#)

[Fosavance, controindicazioni, interazioni, effetti indesiderati](#)

Ogni compressa di Fosavance contiene 70 mg di Acido Alendronico come Alendronato sodico triidrato 91,37 mg e Colecalciferolo (Vitamina D3) 70 microgrammi (2800 UI). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. Fosavance trova impiego nel trattamento dell'osteoporosi...[\(Leggi\)](#)

[Aclasta nel trattamento della malattia ossea di Paget](#)

L'Acido Zoledronico appartiene alla classe dei bisfosfonati contenenti azoto ed agisce principalmente sul tessuto osseo.

E' un inibitore del processo di riassorbimento del tessuto osseo mediato dagli osteoclasti.

L'azione selettiva dei bisfosfonati sul tessuto osseo è dovuta alla loro elevata affinità per...[\(Leggi\)](#)

[Pegasys, effetti indesiderati](#)

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse più comunemente segnalate con Pegasys (PegInterferone alfa-2a) sono simili a quelle segnalate con Interferone alfa-2a. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate con Pegasys 180 microgrammi erano per la maggior parte di...[\(Leggi\)](#)

[Gli antiossidanti possono aumentare il rischio di morte](#)

I supplementi a base di antiossidanti, come beta-Carotene, Vitamina A e Vitamina E, possono aumentare il rischio di morte.

Ricercatori del Center for Clinical Intervention Research, Copenhagen University, hanno condotto un'analisi per verificare gli effetti dei supplementi antiossidanti.

Sono stati analizzati 68...[\(Leggi\)](#)

[Aclasta, controindicazioni ed effetti indesiderati](#)

Aclasta (Acido Zoledronico) è un bifosfonato per il trattamento della malattia ossea di Paget. L'approvazione è stata ottenuta sulla base dei risultati di due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati attivamente, eseguiti su oltre 350 pazienti, uomini e donne,...[\(Leggi\)](#)

[PegIntron, controindicazioni, avvertenze, e interazioni](#)

PegIntron è un Interferone pegilato, che è somministrato 1 volta a settimana nei pazienti affetti da epatite C. Controindicazioni PegIntron è controindicato in:- ipersensibilità al principio attivo o a un qualsiasi Interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti;- presenza di un'anamnesi positiva...[\(Leggi\)](#)

[Obesità e sovrappeso: Acomplia non costo-efficace per l'SMC](#)

Lo Scottish Medicines Consortium (SMC) non ha raccomandato l'impiego di Rimonabant (Acomplia) da parte del NHS Scotland.

Rimonabant è associato a una riduzione di peso media, di 4-5 kg, rispetto al placebo.

Tuttavia, questo peso è generalmente riguadagnato...[\(Leggi\)](#)

[Pegasys, controindicazioni ed interazioni](#)

Pegasys, un Interferone alfa2a pegilato, presenta le seguenti controindicazioni: Controindicazioni • Ipersensibilità al principio attivo, agli Interferoni alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti • Epatite autoimmune • Disfunzione epatica grave o cirrosi epatica scompensata • Neonati e bambini fino a 3 anni, per la...[\(Leggi\)](#)

[Corretto impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi](#)

Dopo i gravi eventi avversi, tra cui aumento della mortalità, tra i pazienti trattati con Aranesp, emersi in due studi clinici, l'FDA (Food and Drug Administration) ha stilato raccomandazioni sul corretto impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi.

Raccomandazioni Per i pazienti...[\(Leggi\)](#)

[Tumore a cellule renali: Sutent non costo-efficace per l'SMC](#)

Sunitinib (Sutent) inibisce molteplici recettori degli enzimi tirosin-chinasi che sono coinvolti nella crescita tumorale, angiogenesi patologica e progressione metastatica del tumore.

Due studi clinici in aperto hanno reclutato 63 e 103 adulti con un punteggio ECOG minore o uguale...[\(Leggi\)](#)

Focus on:

Xolair nel trattamento dell'asma allergico grave

Xolair (Omalizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia DNA ricombinante in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO).

Indicazioni terapeutiche

Xolair è indicato per migliorare il controllo dell'asma quando somministrato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti ed adolescenti (dai 12 anni di età in poi) con asma allergico grave persistente con test cutaneo o reattività in vitro positivi ad un aeroallergene perenne e che hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV1 < 80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e con documentazione di ripetute esacerbazioni asmatiche gravi nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE mediata.

Posologia e modo di somministrazione

1) Uso negli adolescenti e negli adulti (dai 12 anni di età in poi)

Il trattamento con Xolair deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente grave.

La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di Xolair sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/ml), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali

al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione 75–375 mg di Xolair in 1–3 iniezioni.

Nei pazienti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/ml è meno probabile osservare dei benefici. Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/ml abbiano inequivocabile reattività in vitro (RAST) ad un allergene perenne.

La dose massima raccomandata è di 375 mg di Omalizumab ogni due settimane. Solo per somministrazione sottocutanea. Non somministrare per via endovenosa o intramuscolare. Le iniezioni vengono fatte per via sottocutanea nella regione deltoidea del braccio. In alternativa, le iniezioni possono essere praticate nella coscia se vi sono motivi che precludono la somministrazione nella regione del deltoide.

Vi sono esperienze limitate riguardo l'autosomministrazione di Xolair. Pertanto il trattamento deve essere effettuato da un operatore sanitario.

La sospensione del trattamento di Xolair in genere provoca un ritorno dei valori di IgE a livelli elevati ed ai sintomi associati.

A 16 settimane dall'inizio della terapia con Xolair i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia con Xolair deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma.

I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento con Xolair non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento con Xolair è stato interrotto per uno o più anni.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo.

Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di Xolair nei pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di un dosaggio diverso da quello di pazienti adulti più giovani.

2) Uso nei bambini (di età inferiore ai 12 anni)

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite e pertanto l'utilizzo di Xolair in tali pazienti non è raccomandato.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Generali: Xolair non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Xolair non è stato studiato nei pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergilliosi broncopolmonare allergica né per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare.

La terapia con Xolair non è stata studiata nei pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o insufficienza renale o epatica preesistente. Occorre prestare cautela nel somministrare Xolair a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con Xolair non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

I pazienti con diabete mellito, sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio, intolleranza al fruttosio o con deficienza dell'enzima saccarasi-isomaltasi devono essere avvisati che una dose di Xolair 75 mg contiene 54 mg di saccarosio.

Reazioni allergiche: Come con ogni proteina, possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche, compresa anafilassi. Pertanto devono essere disponibili farmaci per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di Xolair. I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico. Le reazioni anafilattiche sono state rare negli studi clinici.

Come per tutti gli anticorpi monoclonali immunizzati derivanti da DNA ricombinante, i pazienti possono sviluppare in rari casi anticorpi verso Omalizumab.

Infezioni parassitarie (elminti): Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con Omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico

complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1.000 pazienti. Tuttavia, potrebbe essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con Xolair.

Tumori maligni: Durante gli studi clinici, vi è stato uno squilibrio numerico di casi di cancro insorti nel gruppo in trattamento con Xolair rispetto al gruppo di controllo. La frequenza di casi osservati è stata non comune (<1/100) sia nel gruppo attivo che nel controllo, 25 casi di cancro su 5.015 pazienti trattati con Xolair (0,5%) e 5 casi di cancro su 2.854 pazienti nel gruppo di controllo (0,18%). La diversità nei tipi di cancro osservati, la durata relativamente breve dell'esposizione e le caratteristiche cliniche dei singoli casi rendono improbabile una relazione causale. Il tasso di incidenza di tumori maligni complessivo osservato nel programma di studi clinici con Xolair è stato paragonabile a quello riportato nella popolazione generale.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'Omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione farmaco-farmaco è limitato. Non sono stati eseguiti studi formali di interazione tra medicinali o vaccini e Xolair. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che farmaci comunemente prescritti nel trattamento dell'asma possano interagire con Omalizumab. Negli studi clinici Xolair è stato usato comunemente in associazione a corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline ed antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di Xolair con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune.

Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di Xolair in associazione a immunoterapia specifica (terapia iposensibilizzante).

Non è stata stabilita l'efficacia del trattamento di Xolair in associazione ad immunoterapia specifica. I dati attuali suggeriscono che non è necessario un aggiustamento del dosaggio di Xolair nei pazienti sottoposti a terapia iposensibilizzante stabile.

Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Omalizumab in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Omalizumab attraversa la barriera placentare e il potenziale danno per il feto non è noto. Nei primati non umani Omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani.

Xolair non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Non è noto se Omalizumab sia escreto nel latte materno umano. Omalizumab è escreto nel latte materno dei primati non umani e non è possibile escludere un effetto sul lattante. Le madri non devono allattare al seno durante la terapia con Xolair.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati segnalati effetti avversi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, tuttavia i pazienti che assumono Xolair devono essere avvertiti del fatto che qualora si manifesti capogiro, affaticamento, svenimento o sonnolenza non devono guidare nè usare macchinari.

Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema e prurito, e cefalea. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata definita come: comune (>1/100; <1/10), non comune (>1/1.000; <1/100) e rara (<1/1.000).

Reazioni avverse.

- Infezioni e infestazioni: infezioni parassitarie (rare);
- Alterazioni del sistema immunitario: reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi (rare);
- Alterazioni del sistema nervoso: cefalea (comune); capogiri, sonnolenza, parestesia, sincope (non comuni);

- Alterazioni del sistema vascolare: ipotensione posturale, vampate (non comuni);
- Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino: faringite, tosse, broncospasmo allergico (non comuni); edema della laringe (raro);
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: nausea, diarrea, segni e sintomi dispeptici (non comuni);
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, eruzione cutanea, prurito, fotosensibilità (non comuni); angioedema (raro);
- Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione: reazioni al sito di iniezione quali dolore, eritema, prurito, gonfiore (comuni); aumento ponderale, affaticamento, gonfiore alle braccia, malessere di tipo influenzale;

Tumori maligni

Il tasso complessivo di incidenza di tumori maligni osservato nel programma di studi clinici con Xolair è stato paragonabile a quello segnalato nella popolazione generale.

Piastrine

Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nessuna di queste variazioni era associata a episodi di sanguinamento o a una riduzione dell'emoglobina. Nessun modello di diminuzione persistente della conta piastrinica, come quello osservato nei primati non umani, è stato segnalato nell'uomo.

Infezioni parassitarie

Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con Omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati.

Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Non è stata determinata una dose massima tollerata di Xolair. Dosi singole per via endovenosa fino a 4.000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44.000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

Proprietà farmacodinamiche

Omalizumab è un anticorpo monoclinale umanizzato derivato dal DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni di supporto umane insieme a regioni complementari-determinanti di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Omalizumab si lega alle IgE e previene il legame delle IgE al recettore ad alta affinità FC epsilon RI, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica.

Nei soggetti atopici il trattamento con Omalizumab riduce anche il numero di recettori FC epsilon RI situati sui basofili.

Inoltre, il rilascio in vitro di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con Xolair si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento. Negli studi clinici, i livelli sierici di IgE libera si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di Xolair, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del farmaco.

Esperienza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Xolair sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti asmatici allergici gravi, di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità polmonare (prevista FEV1 40–80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione.

I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una

grave esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Xolair per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1.000 microgrammi di Beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di mantenimento con corticosteroidi orali, Teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 19% ($p = 0,153$). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica ($p < 0,05$) a favore di Xolair comprendevano riduzioni delle esacerbazioni gravi (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, qualità della vita correlata all'asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare. Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento maggiori o uguali a 76 UI/ml avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con Xolair. In questi pazienti dello studio 1 Xolair ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% ($p = 0,002$). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali maggiori o uguali a 76 UI/ml nel programma di Xolair nell'asma grave avevano avuto risposte clinicamente significative.

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Xolair in una popolazione di 312 pazienti asmatici allergici gravi che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con Xolair in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1.722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di Xolair nei pazienti con asma persistente grave. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3–5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con Xolair presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p < 0,001$) e 57,6% ($p < 0,001$) rispetto al placebo. Nello studio 6, i pazienti asmatici allergici significativamente più gravi trattati con Xolair sono riusciti a ridurre la dose di Fluticasone a 500 microgrammi/giorno o inferiore senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%, $p < 0,05$).

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti Xolair rispetto al gruppo placebo o al controllo.

La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopracitati, come misura generale del controllo dell'asma espresso dal medico curante. Il medico ha potuto tener conto della PEF, dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei farmaci di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con Xolair è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Omalizumab è stata studiata in pazienti con asma allergico.

Assorbimento: Dopo somministrazione sottocutanea, Omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti asmatici adulti ed adolescenti, Omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 7–8 giorni. La farmacocinetica di Omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo dosi multiple di Omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

Distribuzione: In vitro, Omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati in vitro o in vivo. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti dopo somministrazione sottocutanea è stato di 78 ± 32 ml/kg.

Eliminazione: La clearance dell'Omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonchè la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali.

Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile.

Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'Omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/giorno. Inoltre, il raddoppiamento del peso corporeo ha approssimativamente

raddoppiato la clearance apparente.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti: È stata analizzata la farmacocinetica di popolazione di Xolair al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (12–76 anni), razza, etnicità o sesso.

Insufficienza renale ed epatica: Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica nei pazienti con insufficienza renale o epatica. (Xagena)

Fonte: EMEA, 2006

Link: Medicina : Medicina Focus www.medfocus.it Pharma Biz www.pharmabiz.it ; Effik www.effik.it ; Pharma Search www.pharmasearch.it Hello Doctor www.hellodoctor.net Lo Psichiatra www.lopsichiatra.it Algologia www.algologia.it www.algologia.net Il Neurologo www.ilneurologo.it Il Diabetologo www.ildiabetologo.it Il Reumatologo www.ilreumatologo.it Il Ginecologo www.ilginecologo.net Il Farmacologo www.ilfarmacologo.net Med Radio www.medradio.it Il Gastroenterologo www.ilgastroenterologo.it Forum Medico www.forummedico.it Medicina www.medicinanews.eu Farma Search www.farmasearch.it www.farmasearch.net Salute Termale www.salutetermale.it www.salutetermale.net www.salutetermale.com Il Chirurgo www.ilchirurgo.com Oncologia Medica www.oncologiamedica.it Il Gastroenterologo www.ilgastroenterologo.net Aritmologia www.aritmologiaonline.it Medicina Donna www.medicinadonna.net www.medicinadonna.com Cardiologia www.cardioline.net www.cardioline.com Cardiometabolismo www.cardiometabolismo.it www.cardiometabolismo.net Dermatite www.dermatite.net Emicrania Ondine www.emicraniaonline.it www.emicraniaonline.net Pediatria www.ilpediatra.it www.ilpediatra.net Heart News Cuore News www.heartnews.net Medicina Naturale www.medicinanaturale.net Medicina Biologica www.medicinabiologica.net